



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 23 07 81 (P. 237147)

Pierwszeństwo: 81 01 02 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 82 12 20

Opis patentowy opublikowano: 1987 06 30

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 263/44

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego  
Polski Pa. • Lwów

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: PFIZER inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone  
Ameryki)

### Sposób wytwarzania pochodnych oksazolidyno-2,4-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych oksazolidyno-2,4-dionu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoilową, grupę /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-karbalkoksylołą, grupę /C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkilokarbamoilową, grupę /C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>/-cykloalkilokarbamoilową lub grupę dwu-/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkilokarbamoilową, Z<sup>4</sup> i Z<sup>5</sup> są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę metylołą, atom bromu, atom chloru, atom fluoru, grupę nitrową lub grupę trójfluorometylołą, a Z<sup>6</sup> oznacza grupę metoksylołą, grupę etoksylołą lub grupę metylolio, w postaci racematu lub związków optycznie czynnych, względnie farmaceutycznie dopuszczalnych soli kationowych związków o wzorze 1 lub pochodnych acylowych tych związków. Związki o wzorze 1 mają zastosowanie jako środki przeciwcukrzycowe.

Pomimo dość dawnego odkrycia insuliny, a następnie jej powszechnego zastosowania w leczeniu cukrzycy, a także późniejszego odkrycia i zastosowania sulfonilomoczników (np. chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, tolazamide) i dwuguanidyn (np. phenforminu), jako doustnych środków przeciwcukrzycowych, leczenie cukrzycy pozostawia w dalszym ciągu wiele do życzenia. Użycie insuliny, niezbędne w przypadku znacznej części diabetyków, wobec których syntetyczne środki przeciwcukrzycowe są nieskuteczne, wymaga codziennie wielu zastrzyków, wykonywanych zazwyczaj przez samego pacjenta. Określenie właściwej

2

dawki insuliny wymaga częstego oznaczania cukru w moczu lub we krwi. Podanie nadmiernej ilości dawki insuliny powoduje niedocukrzenie, którego skutki wahaają się od łagodnych zakłóceń w poziomie glikozy we krwi, aż do śpiączki lub nawet śmierci. Skuteczny syntetyczny środek przeciwcukrzycowy jest korzystniejszy od insuliny, jako dogodniejszy do podawania, a ponadto mniej skłonny do powodowania ostrych reakcji w wyniku niedocukrzenia.

Niestety, środki przeciwcukrzycowe dostępne w lecznictwie wykazują szereg działań toksycznych, co ogranicza ich zastosowanie. Zawsze jednak, jeśli jeden z takich środków w danym konkretnym przypadku zawodzi, zastosowanie innego może spowodować osiągnięcie celu. W związku z tym istnieje stałe zapotrzebowanie na środki przeciwcukrzycowe, które mogą być mniej toksyczne lub które spełniają swe zadanie, gdy inne zawiodą.

Oprócz wspomnianych powyżej środków przeciwcukrzycowych stwierdzono, że aktywność tego rodzaju wykazuje również szereg innych związków, których przegląd dokonano ostatnio w Blank Burger's Medicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N. Y. (1979), strony 1057-1080. Oksazolidyno-2,4-diony stanowią powszechnie znaną grupę związków (patrz obszerny przegląd w pracy Clark-Lewisa, Chem. Rev. 58, strony 68-99 (1958)). Do znanych związków z tej grupy należą 5-fenylooksazolidyno-2,4-dion,

często wymieniany jako **półprodukt do wytwarzania** pewnych  $\beta$ -laktamowych środków przeciwbakteryjnych (opis patentowy USA nr 2 721 197); jako **środek przeciwdepresyjny** (opis patentowy USA nr 3 699 229) oraz jako **środek przeciwskurczowy** (Brink i Freeman, J. Neuro. Chem. 19 (7), strony 1783—1788 (1972)), szereg 5-fenyloksazolidyno-2,4-dionów podstawionych przy pierścieniu fenylowym, np. 5- $\frac{1}{4}$ -metoksyfenilo/oksazolidyno-2,4-dion (King i Clark-Lewis, J. Chem. Soc., strony 3077—3079 (1961)), 5- $\frac{1}{4}$ -chlorofenilo/oksazolidyno-2,4-dion (Najer i inni, Bull. soc. chim. France, strony 1226—1230 (1961)), 5- $\frac{1}{4}$ -metylofenilo/oksazolidyno-2,4-dion (Reibsoner i inni, J. Am. Chem. Soc. 61 strony 3491—3493 (1939)) oraz 5- $\frac{1}{4}$ -aminofenilo/oksazolidyno-2,4-dion (opis patentowy RFN nr 108 026), a także 5- $\frac{1}{2}$ -pirylo/oksazolidyno-2,4-dion (Ciamacian i Silber, Gozz. chim. ital. 16, 357 (1886); Ber. 19, 1708—1714 (1886)).

Stwierdzono, co zostanie opisane poniżej, że niektóre z tych związków wykazują również działanie przeciwcukrzycowe. Z drugiej jednak strony, jeden z najkorzystniejszych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a mianowicie 5- $\frac{1}{2}$ -chloro-6-metoksyfenilo/oksazolidyno-2,4-dion, nie wykazuje działania przeciwcukrzycowego, co wykazały próby w przypadku skurczów prowokowanych pentylonotetrazolem lub elektrowstrząsami. Nie stwierdzono ponadto w przypadku tego związku działania przeciwdepresyjnego, ale raczej stwierdzono, że przy wyższych dawkach od tych, przy których wykazuje on działanie przeciwcukrzycowe, związek działa jako środek uspokajający.

Działanie przeciwcukrzycowe w próbie tolerancji glikozowej u szczurów, które określono dla znanych 5-arylookszolidyno-2,4-dionów, o wzorze 3, zestawiono w tabelicy 1. Metody biologiczne wykorzystywane w tych oznaczeniach opisano szczegółowo poniżej. Należy zauważyć, że właściwy związek fenylowy wykazuje zadawalającą aktywność przy 25 mg/kg. Podstawienie pierścienia fenylowego grupą metoksyłową w położeniu 4 prowadzi do całkowitej utraty aktywności, nawet przy dawce 100 mg/kg. Również analogi 2,4-dwumetoksyłowy i 2,3-dwumetoksyłowy nie wykazują aktywności w przypadku dawek 10 mg/kg. W związku z tym zaskakujące i nieoczekiwane jest, że w przypadku, gdy grupa metoksyłowa umieszczona jest w położeniu 2, sama lub wraz z inną wybraną grupą w położeniu 5 lub 6, następuje zdumiewająca aktywność przeciwcukrzycowa przy dawkach, w przypadku których sam związek fenylowy i inne znane analogi są pozbawione aktywności.

Również podstawienie grupy aminowej w położeniu 4 związku fenylowego prowadzi do otrzymania znanego 5- $\frac{1}{4}$ -aminofenilo/oksazolidyno-2,4-dionu, który również jest nieaktywny, nawet w dawce 100 mg/kg, podczas gdy analogiczna pochodna 2-acetamidofenylowa wytwarzana sposobem według wynalazku posiada aktywność porównywalną ze związkami 2-metoksyłowymi. Podobnie wprowadzenie chlorowca (chloru) w położenie 4 obniża aktywność, podczas gdy analog 2-fluoro-

Tabela 1

Ar w związku o wzorze 3	Odnosi- śnik	Dawka (mg/kg)	% obniżenia po- ziomu glikozy we krwi (h)		
			0,5	1	
			godziny	godziny	
	1	2	3	4	5
10	fenyl	(a, b)	25 10 5	25 10 6	21 11 4
	benzyl	(b, c)	10 25	3 9	3 12
15	4-metoksy- fenyl	(d)	100 25	10 5	9 3 4
20	2,4-dwumeto- ksyfenyl	(d)	10	2	8
	2,3-dwumeto- ksyfenyl	(c)	10	-8	-7
	4-chlorofenyl	(c)	100 25	16 7	19 2
25	4-metylofenyl	(f, b)	100 50	2 10 6	9 6
	2,5-dwumety- lofenyl	(f)	10 5	21 6	13 6
30	4-aminofenyl	(g, b)	100	0	-2
	3-pirył	(o)	100	11	8

(a) patrz tekst, (b) znane są dodatkowe homologi (np. 5-metylo-5-fenilo; 5- $\frac{1}{4}$ -etylofenilo; 5- $\frac{1}{4}$ -metyloaminofenilo). Patrz Clark Lewis, Chem. Rev. 58, strony 63—99 (1958). (c) Patrz Clark-Lewis, j.w. (d) King i Clark-Lewis, J. Chem. Soc. strony 3077—3079 (1951). (e) Najer i inni Bull. Soc. Chim. France, strony 1226—1230 (1961); Chem. Abs. 5 strony 27268—27269. (f) Reibsoner i inni, J. Am. Chem. Soc. 61, strony 3491—3493 (1939). (g) opis patentowy RFN nr 108 026. (h) Przy obniżaniu o 8% lub mniej związek uważa się za nieaktywny.

fenylowy wykazuje zdumiewającą aktywność, również porównywalną z aktywnością związków 2-metoksyłowych.

Stwierdzono, że oksazolidyno-2,4-dion i podstawione oksazolidyno-2,4-diony (a konkretnie pochodne 5-metylo i 5,5-dimetylo), jako grupy kwasowe mogą tworzyć sole addycyjne z przeciwcukrzycowymi zasadowymi granulozami (Shapiro i Freeman, opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 961 377). Stwierdzono, że ani sam oksazolidyno-2,4-dion, ani 5,5-dwumetylookszolidyno-2,4-dion, nie wykazują działania przeciwcukrzycowego związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Ostatnio domiesiono o opracowaniu grupy pochodnych spirooksazolidyno-2,4-dionu, będących inhibitorami deduktazy aldozowej i w związku z tym znajdujących zastosowanie w leczeniu pewnych powikłań cukrzycowych (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 4 200 642).

Sposób wytwarzania 3-arylookszolidyno-2,4-dionów (w których grupa aryłowa zawiera od 6 do 12 atomów węgla i może być niepodstawiona lub

podstawiona jednym lub kilkoma atomami chlorowca, grupami metylowymi lub grupami metoksyowymi) jest przedmiotem innego nowego patentu (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 4 220 737). Zastosowanie tych związków, będących izomerami różnych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, nie jest ujawnione.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o wzorze 2, w którym  $Z^4$  i  $Z^5$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z metanolanem, etanolanem lub merkaptidem metylowym, po czym ewentualnie rozdziela się racemicznym związek o wzorze 1 na jego optycznie czynne enancjomery drogą rozdzielania soli diastereomerycznych z optycznie czynną aminą i uzyskania wolnych związków optycznie czynnych przez zakwaszenie, albo też związek o wzorze 1 przeprowadza się w jego farmaceutycznie dopuszczalną sól kationową, albo gdy R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru związek o wzorze 1 acyluje się za pomocą odpowiedniego bezwodnika kwasowego lub izocyjanianu albo chlorku kwasowego o wzorze  $RCl$ , w którym R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru.

Przykładami grup  $/C_1-C_4/$ -alkanoilowych są grupy formylowa, acetylowa i izobutyrylowa, grup  $/C_2-C_4/$ -karbalkoksydowych grupy karbometoksylo- wa, karboetoksylo- wa i karboizopropoksylo- wa, grup  $/C_1-C_3/$ -alkilokarbamoilowych grupy N-metylokarbamoilowa i N-propylokarbamoilowa, grup  $/C_5-C_7/$ -cykloalkilokarbamoilowych grupa N-cykloheksylokarbamoilowa, a grup dwu- $/C_1-C_3/$ -dwualkilokarbamoilowych grupa  $N,N$ -dwumetylokarbamoilowa.

Sądzi się, że wysoka aktywność związków o wzorze 1 związana jest przede wszystkim z tymi związkami, w których R oznacza atom wodoru, natomiast te związki, w których R oznacza jedną z grup pochodnych grupy karbonylowej określonych powyżej, są tzw. pro-lalki, w których boczny łańcuch karbonylowy usuwany jest przez hydrolizę w warunkach fizjologicznych z wytworzeniem w pełni aktywnych związków, w których R oznacza atom wodoru.

Pod pojęciem „farmaceutycznie dopuszczalne sole kationowe” należy rozumieć sole metali alkalicznych (np. sodowa i potasowa), sole metali ziem alkalicznych (np. wapniowa i magnezowa), sole glinowe, sole amonowe oraz sole z zasadami organicznymi, takimi jak benzatyna ( $N,N'$ -dwubenzyl- oetylenodwuamina), cholina, dwutanoloamina, etylenodwuamina, moglumina /N-metyloglikamina/, benetamina /N-benzylfenotyloamina/, dwuetyloamina, piperazyna, trometamina /2-amino-2-hydroksymetylo-1,3-propanediol/, prokaina itp.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwcukrzycowe objawiające się przy ich zastosowaniu klinicznym w obniżaniu poziomu glikozy we krwi u ssaków chorych na cukrzycę, w tym również ludzi, do wielkości normalnych. Posiadają one pewną specjalną zaletę, gdyż obniżają poziom glikozy we krwi do normalnej wielkości bez obawy spowodowania niedocukrzenia. Aktywność przeciwcukrzycową (prze-

ciw-przecukrzeniową) związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano na szczurach, stosując tzw. próbę tolerancji glikozy, opisaną bardziej szczegółowo poniżej.

Związkami korzystnymi ze względu na ich wyższą aktywność przeciwcukrzycową są te związki, w których R oznacza atom wodoru, lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole. Spośród pochodnych fenylowych o wzorze 1 związkami korzystnymi z uwagi na ich doskonałą aktywność przeciwcukrzycową, są związki o wzorze ogólnym 1, w którym R i  $Z^4$  oznaczają atom wodoru,  $Z^5$  oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub fluoru albo grupę metylową, a  $Z^6$  oznacza grupę metoksylo- wą lub etoksylo- wą oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole kationowe w przypadku, gdy R oznacza atom wodoru. Znane analogi tych związków są albo pozbawione aktywności przeciwcukrzycowej, albo co najmniej słabiej aktywne, niż niepodstawiony związek fenylowy. W przeciwieństwie do nich wskazane związki o wzorze ogólnym 1 wykazują zaskakująco i nieoczekiwanie wysoki poziom aktywności.

Jak to przedstawiono w tablicy 2, wszystkie wykazują aktywność w teście tolerancji glikozowej u szczurów przy dawkach 5 mg/kg lub poniżej, przy których wszystkie związki znane, łącznie z niepodstawionym związkiem fenylowym, są nieaktywne. Z uwagi na szczególnie wyróżniającym się poziom aktywności, do szczególnie korzystnych związków fenylowych wytwarzanych sposobem według wynalazku, należą te związki, w których  $R^6$  oznacza grupę metoksylo- wą, a  $Z^5$  oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru, a w szczególności

5-2-metoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion,  
5-2-etoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion,  
5-5-chloro-2-metoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion,  
5-5-fluoro-2-metoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion,  
5-2-chloro-6-metoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion  
oraz  
5-2-fluoro-6-metoksyfenylo/okszolidyno-2,4-dion.

Tabela 2

Ar we wzorze 3	Dawka (mg/kg)	% obniżenia poziomu glikozy we krwi	
		0,5 godz.	1 godz.
1	2	3	4
2-acetamidofenylo	5	1	5 <sup>(a)</sup>
2-chloro-6-metoksy-	5	14	18
"		26	19
"	2,5	17	18
2-fluorofenylo	6	4	10 <sup>(b)</sup>
6-metoksy-	5	12	19
"	2,5	9	14
2-metoksyfenylo-	5	14	8
"	5	14	14
"	5	9	10
5-bromo-	5	22	17

c.d. tabeli 2

1	2	3	4
5-chloro-	5	38	29
"	5	24	17
5-fluoro-	5	14	10
"	5	16	18
5-cyjano-	5	20 <sup>(c)</sup>	9 <sup>(c)</sup>
5-metylo-	5	10	11
2-etoksyfenylo-	5	15	13
"		12	15
5-chloro-	5	11	12
5-fluoro-	5	9	1
6-fluoro-	5	9	2

(a) 14 po 2 godzinach, (b) 13 po 2 godzinach, (c) Próby wstępne wykazały brak aktywności przy tym poziomie.

Zgodny z wynalazkiem sposób wytwarzania pod-  
stawionych oksazolidyno-2,4-dionu polega na pod-  
stawieniu chlorowca w pewnych 5-/chlorowcoarę-  
lo/okszolidyno-2,4-dionach, co przedstawiono przy-  
kładowo na schemacie 1, na którym Ox oznacza  
skrót układu pierścieniowego 5-podstawionego o-  
ksazolidyno-2,4-dionu. Podstawienie to przeprowa-  
dza się działając dwoma równoważnikami metano-  
lanu w mieszaninie dwumetylosulfotlenku z me-  
tanołem w temperaturze 80—170°C. Metanolan  
można zastąpić III-rz. butanolanem potasu, wó-  
dorkiem sodowym, sodem lub inną podobną moc-  
ną zasadą. Podobne reakcje przedstawiono na sche-  
macie 2. W tym ostatnim przypadku zamiast me-  
tanolu stosuje się merkaptan metylowy.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole kationowe  
związków wytwarzanych sposobem według wynalazku  
łatwo otrzymuje się przez reakcję wolnego  
kwasu z odpowiednią zasadą, zazwyczaj w ilości  
jednego równoważnika, we współrozpuszczalniku.  
Do typowych zasad należy wodorotlenek sodowy,  
metanolan sodowy, etanolan sodowy, wodorotle-  
nek sodowy, metanolan potasowy, wodorotlenek  
magnezowy, wodorotlenek wapniowy, benzatyna,  
chofina, dwuetanołamina, etylenodwuamina, me-  
glumina, benetamina, dwuetyloamina, piperazydy-  
na i trometamina. Sole wydzielają się przez zateże-  
nie do sucha lub przez dodanie nierozpuszczalnika.  
W pewnych przypadkach sole wytworzyć moż-  
na przez zmieszanie roztworu kwasu z roztworem  
innej soli kationu (etyloheksanianem sodowym, o-  
leinianem magnezowym), stosując rozpuszczalnik,  
w którym pożądana sól kationowa wytrąca się,  
albo też wytrącając ją przez zateżenie i dodanie  
nierozpuszczalnika.

3-acylowane pochodne związków wytwarzanych  
sposobem według wynalazku łatwo otrzymuje się  
stosując standardowe warunki acylowania, np.  
prowadząc reakcję soli oksazolidyno-2,4-dionu (go-  
towej lub dogodnie otrzymanej in situ przez do-  
danie jednego równoważnika aminy trzeciorzędo-  
wej, takiej jak trójetyloamina lub N-metylomor-  
folina z równoważnikiem odpowiedniego chlorku  
kwasowego lub bezwodnika) lub reakcję oksazo-

lidyno-2,4-dionu z odpowiednim izocyjanianem or-  
ganicznym, ewentualnie w obecności katalitycznej  
ilości aminy trzeciorzędowej. W każdym przypad-  
ku reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczal-  
niku, takim jak toluen, tetrahydrofuran lub chlo-  
rek metylenu. Temperatura nie jest limitowana  
i może zmieniać się w szerokich granicach (np.  
od 0 do 150°C).

Związki wytwarzane sposobem według wynalaz-  
ku zawierają centra asymetrii i z tego względu  
zdolne są do występowania w dwóch optycznie  
czynnych formach enancjomerycznych. Związki ra-  
cemiczne wytwarzane sposobem według wynalaz-  
ku tworzą jako kwasy solne z aminami organicz-  
nymi. Dlatego też można je zazwyczaj rozdzielić  
na izomery optycznie czynne klasyczną metodą  
wytwarzania soli diastereoizomerycznych z ami-  
nami optycznie czynnymi, które z kolei rozdziela  
się przez selektywną krystalizację. Przykładowo  
wymienić może krystalizację (+) enancjomeru 5-  
-/5-chloro-2-metoksy/okszolidyno-2,4-dionu w po-  
staci soli z L-cynchonidyną, z etanolu, przy czym  
odpowiedni enancjomer (—) wydziela się nastę-  
pnie z ługu macierzystego. Stwierdzono, że zazwy-  
czaj jedna z postaci enancjomerycznych wykazuje  
większą aktywność, niż druga.

Reakcję wytwarzania związków o wzorze 1 lub  
1a sposobem według wynalazku śledzić można za-  
wyczaj standardowymi metodami chromatografii  
cienkowarstwowej, stosując dostępne w handlu  
plytki. Odpowiednimi eluentami są znane roz-  
puszczalniki, takie jak chloroform, octan etylu lub  
heksan lub odpowiednie ich kombinacje, które  
pозwalają rozróżnić materiały wyjściowe, produk-  
ty, produkty uboczne i w pewnych przypadkach  
produkty pośrednie. Zastosowanie takich powsze-  
cznie znanych metod umożliwia dalsze ulepszenie  
metod otrzymywania w konkretnych przypadkach  
szczegółowo opisanych poniżej, np. dobór korzyst-  
niejszych czasów i temperatur, a także pomaga  
w wyborze optymalnych metod syntezy.

Oksazolidyno-2,4-diony wytwarzane sposobem  
według wynalazku łatwo przystosowuje się do  
wykorzystania w lecznictwie jako środki przeciw-  
cukrzycowe. Działanie przeciwcukrzycowe wyma-  
gane w takich zastosowaniach określa się próbie  
tolerancji glikozowej. W tym celu jako zwierzęta  
doświadczalne stosuje się nietknięte samce szczu-  
rów albinoskich. Zwierzęta doświadczalne głodzi  
się przez około 18—24 godziny. Następnie szczury  
waży się, numeruje i łączy w grupy złożone z  
5 lub 6 osobników. Każdej grupie zwierząt po-  
daje się następnie doustnie glikozę (1 g/kg),  
a doustnie wodę (grupa kontrolna) lub badany  
związek (w wybranej dawce zazwyczaj w zakresie  
od 0,1 do 100 mg/kg). Poziom glikozy we krwi  
(w mg/100 ml) oznacza się w próbkach krwi po-  
branej z ogona w ciągu 3 godzin zarówno u zwie-  
rząt z grupy kontrolnej, jak i poddanej działaniu  
związku. Przy równoważnych wyjściowych pozio-  
mach glikozy we krwi w grupach kontrolnych i  
poddanych działaniu związku, % obniżenia pozio-  
mu glikozy we krwi po 0,5, 1, 2 i 3 godzinach  
wylicza się w sposób następujący:

(glikoza we krwi zwierząt kontrolnych)	glikoza we krwi zwierząt poddanych leczeniu × 100
(glikoza we krwi zwierząt kontrolnych)	

Klinicznie użyteczne środki przeciwcukrzycowe wykazują aktywność w powyższej próbie. Aktywności przeciwcukrzycowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku zestawione są w tablicach 3 i 4. W tablicach tych podano % obniżenia poziomu glikozy we krwi po okresie 0,5 i 1 godziny. W powyższej próbie obniżenia poziomu glikozy we krwi o 9% lub więcej oznacza zazwyczaj statystycznie znaczącą aktywność przeciwcukrzycową. W przypadku tych związków, które wykazują znaczącą aktywność dopiero po 2 lub 3 godzinach, odpowiednie aktywności zaznaczono na odnośnikach.

Oksazolidyno-2,4-diony wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się leczniczo ssakom, w tym również ludziom, drogą doustną lub pozajelitową. Korzystne jest podawanie doustne, gdyż jest wygodniejsze i pozwala uniknąć ewentualnie bólu i podrażnienia związanego z zastrzykami. Jednak w przypadku, gdy pacjent nie może połyknąć leku lub absorpcja po podaniu doustnym jest osłabiona, np. w wyniku choroby lub innych zakłóceń, wskazane jest, aby lek podawany był pozajelitowo. W każdej z metod dawka wynosi od około 0,10 × do około 50 mg/kg wagi ciała pacjenta na dzień, korzystnie od około 0,10 do około 10 mg/kg wagi ciała na dzień przy podawaniu jednorazowym lub w kilku porcjach. Optymalna dawka dla konkretnego pacjenta poddanego leczeniu określana jest jednak przez osobę odpowiedzialną za leczenie, przy czym zazwyczaj początkowo podaje się dawki mniejsze, zwiększając je następnie w celu określenia dawki najkorzystniejszej. Będzie się ona zmieniać w zależności od konkretnego stosowanego związku i pacjenta poddanego leczeniu.

Tabela 3

Ar we wzorze 3	Dawka (mg/kg)	% obniżenia poziomu glikozy we krwi	
		0,5 godziny	1 godzina
2-chloro-6-metoksyfenyl	5	14	13
" "	5	20	19
2-chloro-6-metoksytylofenyl	25	21	15
2-fluoro-6-metoksyfenyl	5	12	19

Tabela 4

An/R we wzorze 3a	Dawka (mg/kg)	% obniżenia poziomu glikozy we krwi	
		0,5 godziny	1 godzina
2-chloro-6-metoksyfenyl	25	20	15
etoksykarbonyl	25	13	15
metylotkarbamoil	25	21	18

Związki o wzorze 1 wykorzystywać można w kompozycjach farmaceutycznych zawierających związek o wzorze 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól kwasową w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem. Odpowiednimi farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami są obojętne stałe napelniacze lub rozcieńczalniki oraz sterylne roztwory wodne lub organiczne. Związek aktywny może znajdować się w takich kompozycjach farmaceutycznych w takich ilościach, aby zapewnić odpowiednią dawkę w zakresie podanym wyżej. Tak np. przy podawaniu doustnym związki łączyć można z odpowiednim stałym lub ciekłym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem wytwarzając kapsułki, tabletki, proszki, syropy, roztwory, zawiesiny itp. Kompozycje farmaceutyczne mogą również, w razie potrzeby zawierać dodatkowe składniki, takie jak środki zapachowe i słodzące, rozczynniki itp. Do podawania pozajelitowego związki łączyć można ze sterylnymi ośrodkami wodnymi lub organicznymi uzyskując roztwory lub zawiesiny do iniekcji. Stosować można np. roztwory w oleju sezamowym lub arachidowym, uwodnionym glikolu propylenowym itp., a także roztwory wodne wodorozpuszczalnych farmaceutycznie dopuszczalnych kwasowych soli addycyjnych tych związków. Roztwory iniekcyjne otrzymane w ten sposób podawać można dożylnie, dootrzewnowo, podskórnie lub domięśniowo, przy czym w przypadku ludzi korzystnie stosuje się podawanie domięśniowe. Wynalazek ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Wytwarzanie 5-/2-chloro-6-metoksyfenyl-oksazolidyno-2,4-dionu.

22 g (0,096 mola) 5-/2-chloro-6-fluoro-etylo/oksazolidyno-2,4-dionu rozpuszczono w mieszaninie 100 ml dwumetylosulfotlenku i 31,5 ml metanolu. W ciągu około 4 minut dodano 10,8 g (0,2 mola) metanolanu sodowego, co równocześnie spowodowało wzrost temperatury mieszaniny reakcyjnej do 57°C. Dla wygody mieszaninę reakcyjną odstawiiono na 16 godzin w temperaturze pokojowej przed ogrzewaniem w temperaturze 106°C przez 5 godzin. Po schłodzeniu do 65°C reakcję przerwano przez wylanie mieszaniny do 450 ml lodu z wodą, poddano obróbce węglem aktywnym, przesączono i silnie zakwaszono za pomocą stężonego kwasu solnego. Wytrącony osad odsączono i wilgotny plaček filtracyjny zdyspergowano w 100 ml toluenu. Wodę usunęło przez destylację azeotropową pod

obniżonym ciśnieniem. Pozostają zawieszinę przekształcono w roztwór przez dodanie 100 ml acetonu i ogrzanie. Po wyklarowaniu aceton usunięto przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem do uzyskania końcowej objętości 70 ml. Po przesączeniu uzyskano oczyszczony 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dion (20,3 g, temperatura topnienia 199—202°C). Drugi rzut o niższej temperaturze topnienia wydzielono w ilości 0,9 g z ługu pokryształicznego.

Przykład II. Wytwarzanie 5-/2-fluoro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu.

2,0 g (9,4 milimola) 5-/2,6-dwufluorofenilo/okszazolidyno-2,4-dionu rozpuszczono w 50 ml dwumetylosulfotlenku. Dodano kolejno 5 ml metanolu i 2,11 g (13,8 milimola) III-rz.-butanolanu potasowego i mieszaninę reakcyjną ogrzewano na łaźni olejowej utrzymywanej w temperaturze 55°C przez 4 godziny, po czym schłodzono do temperatury pokojowej, wylano do 200 ml 1 n kwasu solnego i ekstrahowano trzema porcjami octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto wodą, a następnie solanką, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha. Osad rozpuszczono w 1 n wodorotlenku sodowym, roztwór przemyto trzema porcjami octanu etylu i zakwaszono 1 n kwasem solnym w celu wytrącenia oczyszczonego 5-/2-fluoro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu (1,32 g, 62%, temperatura topnienia 138—142°C). W celach analitycznych produkt rekryształizowano z toluenu uzyskując 930 mg substancji o temperaturze topnienia 139—141°C.

Analiza elementarna dla  $C_{10}H_8O_4NF$

Obliczono: C 53,34; H 3,58; N 6,22

Stwierdzono: C 53,17; H 3,54; N 6,14

Przykład III. Wytwarzanie 5-/2-chloro-6-metylotiofenilo/okszazolidyno-2,4-dionu.

234 mg (2,1 milimola) III-rz.-butanolanu potasowego rozpuszczono w 2,0 ml dwumetylosulfotlenku. 0,16 ml (146 mg, 3,0 milimola) metanololu wkroplono i dodano do mieszaniny reakcyjnej. Na koniec dodano 229 mg (1,0 milimola) 5-/2-chloro-6-fluoro/okszazolidyno-2,4-dionu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 100°C przez 16 godzin, schłodzono do temperatury pokojowej, wylano do 10 ml 1 n kwasu solnego i ekstrahowano trzema porcjami octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto dwoma porcjami wody i jedną porcją solanki, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano otrzymując olej w ilości 223 mg. Po kryształizacji z mieszaniny izopropanolu/heksanu uzyskano oczyszczony 5-/2-chloro-6-metylotiofenilo/okszazolidyno-2,4-dion (58 mg, temperatura topnienia 136—138°C).

Przykład IV. Wytwarzanie soli sodowej 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu.

22,6 g (0,093 mola) 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu rozpuszczono przez ogrzanie do temperatury 35°C w mieszaninie 300 ml octanu etylu i 200 ml tetrahydrofuranu. Roztwór wyklarowano przez przesączenie używając do splukania i przemycia 35 ml tetrahydrofuranu. Roztwór macierzysty, obecnie w temperaturze pokojo-

wej, rozcieńczono 100 ml octanu etylu, po czym dodano 5,06 g (0,094 mola) metanolanu sodowego w 25 ml metanolu. Dodano 4,3 ml wody i krystalizację zainicjowano przez pocieranie lub zszczypanie. Po mieszanii granulującym trwającym 4 godziny otrzymano przez odsączenie 21 g żądanej soli sodowej. Przez ponowne zdyspergowanie w mieszaninie 200 ml octanu etylu i 5 ml wody uzyskano 19,6 g soli sodowej 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Analiza elementarna dla  $C_{10}H_7O_4NClNa \cdot 2H_2O$

Obliczono: C 40,08; H 3,70; N 4,67; Na 7,67;

Cl 11,83;  $H_2O$  12,02

Stwierdzono: C 39,92; H 3,89; N 4,75; Na 7,81;

Cl 11,59;  $H_2O$  11,69

Wodę usunięto przez suszenie pod obniżonym ciśnieniem przez 3 godziny w temperaturze 60°C.

Przykład V. Wytwarzanie 3-acetylo-5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu.

1,21 g (5 milimoli) 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu rozpuszczono w 10 ml tetrahydrofuranu. Dodano 613 mg (0,57 ml, 6 milimoli) bezwodnika octowego i roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 44 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateżono uzyskując olej, który rozdzielono między chloroform i nasycony roztwór wodorowęglanu sodowego. Warstwę chloroformową przemyto świeżym wodorowęglanem, a następnie solanką, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i zateżono do sucha. Dyspergując ponownie pozostałość w około 50 ml eteru uzyskano 3-acetylo-5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dion (790 mg, 56%, temperatura topnienia 132—135°C, m/e 285—233).

Przykład VI. Wytwarzanie 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/-3-metylokarbamoilooksazolidyno-2,4-dionu.

1,21 g (5 milimoli) 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu zdyspergowano w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu. Dodano 1 kroplę trójetyloaminy, a następnie 285 mg (0,29 ml, 5 milimoli) metanoizocyjanianu i mieszaninę reakcyjną mieszano w czasie 3 godzin w temperaturze pokojowej, uzyskując roztwór, który z kolei rozcieńczono 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, przemyto dwoma porcjami nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i solanką, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i zateżono uzyskując produkt. Po rekryształizacji z mieszaniny chloroformu/heksanu uzyskano oczyszczony 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/-3-metylokarbamoilooksazolidyno-2,4-dion (1,04 g, 70%, temperatura topnienia 124—127°C (rozkład; m/e 300/298)).

Przykład VII. Wytwarzanie 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/-3-etoksykarbonyloooksazolidyno-2,4-dionu.

542 mg (2,06 milimola) bezwodnej soli sodowej 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/okszazolidyno-2,4-dionu z przykładu IV i 291 mg (2,68 milimola) chloroformoczanu etylu połączono z 20 ml toluenu i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 3 godziny, po czym schłodzono do temperatury pokojowej, mieszano jeszcze w czasie 16 godzin i odparowano otrzymując 415 mg osadu, który rekryształizowano

z toluenu uzyskując 212 mg oczyszczonego 5-/2-chloro-6-metoksyfenilo/-3-etoksykarbonyloksazolidyno-2,4-dionu o temperaturze topnienia 196-200°C.

### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych oksazolidyno-2,4-dionu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoilową, grupę /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-karbalkoksyłową, grupę /C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkilokarbamoilową, grupę /C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>/-cykloalkilokarbamoilową lub grupę dwu-/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkilokarbamoilową, Z<sup>4</sup> i Z<sup>5</sup> są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę metylową, atom bromu, atom chloru, atom fluoru, grupę nitrową lub grupę trójfluorometylową, a Z<sup>6</sup> oznacza grupę metoksyłową, grupę etoksyłową lub grupę metylotio, w postaci racematu lub związków optycznie czynnych,

względnie farmaceutycznie dopuszczalnych soli kationowych związków o wzorze 1 lub pochodnych acylowych tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym Z<sup>4</sup> i Z<sup>5</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z metanolanem, etanolanem lub merkaptidem metylowym, po czym ewentualnie rozdziela się racemiczny związek o wzorze 1 na jego optycznie czynne enancjomery drogą rozdzielania soli diastereometrycznych z optycznie czynną aminą i uzyskania wolnych związków optycznie czynnych przez zakwaszenie, albo też związek o wzorze 1 przeprowadza się w jego farmaceutycznie dopuszczalną sól kationową, albo gdy R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru związek o wzorze 1 acyluje się za pomocą odpowiedniego bezwodnika kwasowego lub izocyjanianu albo chlorku kwasowego o wzorze RCl, w którym R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru.

